

儿童肺炎支原体肺炎多重耐药基因位点突变分析及临床意义

张未 汪洋 蔡丽君

(湖北省妇幼保健院, 湖北武汉 430016)

[摘要] **目的** 通过靶向高通量测序检测儿童肺炎支原体肺炎多重耐药基因位点突变, 并探讨其临床意义。**方法** 回顾性分析2023年1—12月于湖北省妇幼保健院收治的2 899例呼吸道多重病原体靶向高通量测序肺炎支原体肺炎患儿的临床资料。根据是否发生肺炎支原体大环内酯类药物耐药基因23SrRNA突变, 分为突变组($n=885$)和未突变组($n=2\ 014$)。采用多因素logistic回归分析探讨儿童肺炎支原体肺炎多重耐药基因位点突变的危险因素。**结果** 2 899例患儿中, 耐药基因23SrRNA突变885例(30.53%), 其中A2063G基因位点突变884例, A2064G基因位点突变1例; 发生耐药基因23SrRNA突变患儿中, 使用多西环素、氧氟沙星治疗疗效优于阿奇霉素、克拉霉素, 且多西环素治疗疗效优于氧氟沙星($P<0.05$)。肺炎支原体肺炎患儿中, 耐药基因突变率随年龄增加而上升($P<0.001$)。多因素logistic回归分析显示, 年龄增大、肺外感染、肺实变、发热时间延长、住院时间延长及CRP水平增高是发生耐药基因23SrRNA位点突变的危险因素($P<0.05$)。**结论** 年龄、肺外感染、肺实变、发热时间、住院时间、CRP水平与耐药基因23SrRNA位点突变密切相关。可通过检测肺炎支原体肺炎患儿体内多重耐药基因位点突变情况为患儿进行早期疾病诊断及预测治疗疗效, 促进临床合理治疗。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (11): 1176-1181]

[关键词] 肺炎支原体肺炎; 靶向高通量测序; 多重耐药基因位点; 儿童

Analysis of multidrug resistance gene locus mutations and clinical significance in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

ZHANG Wei, WANG Yang, CAI Li-Jun. Hubei Maternal and Child Health Care Hospital, Wuhan 430016, China (Wang Y, Email: wyxt1984@126.com)

Abstract: Objective To detect multidrug resistance gene locus mutations in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia through targeted high-throughput sequencing and to explore its clinical significance. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 2 899 children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, who underwent respiratory pathogen-targeted high-throughput sequencing, treated at Hubei Maternal and Child Health Care Hospital between January and December 2023. The patients were divided into a mutation group ($n=885$) and a non-mutation group ($n=2\ 014$) based on whether there was a mutation in the 23SrRNA macrolide-resistant gene of *Mycoplasma pneumoniae*. Multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for multidrug resistance gene locus mutations in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. **Results** Among the 2 899 children, 885 cases (30.53%) had mutations in the 23SrRNA resistance gene, including 884 cases with the A2063G mutation and 1 case with the A2064G mutation. In children with 23SrRNA resistance gene mutations, treatment with doxycycline or ofloxacin was more effective than with azithromycin or clarithromycin, and doxycycline was more effective than ofloxacin ($P<0.05$). The mutation rate of resistance genes in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia increased with age ($P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that increased age, extrapulmonary infection, lung consolidation, prolonged fever, prolonged hospitalization, and elevated CRP levels were risk factors for 23SrRNA gene locus mutations ($P<0.05$). **Conclusions** Age, extrapulmonary infections, lung

[收稿日期] 2024-07-23; [接受日期] 2024-10-23

[作者简介] 张未, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 汪洋, 男, 主治医师。Email: wyxt1984@126.com。

consolidation, duration of fever, length of hospitalization, and CRP levels are closely related to 23SrRNA resistance gene locus mutations. Detecting multidrug resistance gene locus mutations in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia can aid in early diagnosis and prediction of treatment efficacy, promoting rational clinical treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1176-1181]

Key words: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia; Targeted high-throughput sequencing; Multidrug resistance gene locus; Child

儿童肺炎是5岁以下儿童死亡的最主要原因之一^[1]。肺炎支原体肺炎是儿童常见的社区获得性肺炎,约占儿童肺炎的8%^[2]。儿童肺炎支原体肺炎的诱发因素非常多元,包括生后6个月内缺乏纯母乳喂养、贫血、营养不良、吸烟造成的室内污染、烹饪食物使用煤炭和木材以及缺乏疫苗接种等^[3]。秋冬儿童肺炎支原体肺炎发病率较春夏显著增高,症状多样复杂,可致肺不张、胸腔积液等。重症可致急性呼吸衰竭、坏死性肺炎等,危及生命。婴儿初期症状不典型,主要表现为呼吸功能异常,如喘鸣、呼吸困难^[4]。

靶向高通量测序是近年来发展很快的一种基因检测技术,此技术可对病原体的遗传信息进行分析,进一步检测耐药基因、毒力基因等,并能够预测未知的潜在的耐药基因和毒力基因。通过病原体基因测序技术可实现支原体基因高质量的组装和测序^[5-6]。

本研究通过回顾性分析2023年1—12月我院经呼吸道多重病原体靶向高通量测序患儿临床资料,探讨儿童肺炎支原体肺炎多重耐药基因位点突变的危险因素及临床意义,提升诊断精度,支持个性化治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2023年1—12月于我院收治的呼吸道多重病原体靶向测序肺炎支原体检测阳性的患儿资料进行回顾性分析。3 104例咽拭子/肺泡灌洗液靶向高通量测序病原体及耐药基因标本收集于湖北省妇幼保健院儿童呼吸内科、儿童血液内科等病区,患儿年龄1个月至10岁。其中205例患儿后期失访,最终获得2 899例患儿资料,平均年龄 (6.1 ± 2.9) 岁,男1 543例,女1 356例。根据是否发生肺炎支原体大环内酯类药物耐药基因23SrRNA突变,分为突变组($n=885$)和未突变组($n=2 014$)。本研究已获湖北省妇幼保健院伦理委员会审批(审批号:XYGW2018-07)。

纳入标准:(1)所有参与患儿的诊断均严格

依据儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023年版)中针对儿童肺炎支原体肺炎所确立的诊断准则进行确认^[7];(2)家属同意进行高通量测序等检查;(3)病例资料完整可查,所有患儿样本的采集过程均在获得其家属充分知情与同意的基础上进行;(4)严格遵循医学伦理规范及标准操作流程。

排除标准:(1)近1个月内因确诊为肺炎支原体感染性病症而接受入院治疗患儿;(2)既往有重症肺炎病史且当前尚未完全康复者;(3)先天性支气管发育异常、先天性肺功能不全者;(4)先天性支气管结构异常伴随肺功能先天不全的情形患儿;(5)罹患严重肝肾及心脏功能受损患儿;(6)研究者认为不宜入选本次研究的其他情况。

1.2 方法

在疑似上呼吸道感染或肺炎患儿入院首日,收集肺泡灌洗液、咽拭子,并立即由医院检验科外送武汉金域医学检验公司,进行高通量测序分析。具体标准如下:(1)在属的分类层级上,所检测病原体的相对占比显著高于30%的阈值;(2)若检测结果显示,在物种或属的分类层次上,至少存在一个读数与既定的参考基因组序列相吻合,则判定结果为阳性;(3)在采用经典病原学检测技术成功识别病原体的基础上,若伴随高通量测序结果中特定序列数超过50乘,则可视该病原体得到了有效检出与确认。

患儿选用何种抗生素治疗不做随机分配,根据临床真实情况,接诊医者基于领域知识、经验和对患儿病情的认知选用抗生素治疗。

1.3 观察指标

收集患儿的临床指标,包括标本类型、年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、肺外感染、肺实变、发热时间、住院时间、D-二聚体(D-dimer, D-D)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、铁蛋白、中性粒细胞百分比(neutrophilic granulocyte, Ne%)等及靶向高通量测序结果。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。分类数据通过计数和百分率 (%) 进行描述, 组间比较采用 χ^2 检验; 连续型数据以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用成组 t 检验。采用多因素 logistic 回归模型分析儿童肺炎支原体肺炎多重耐药基因位点突变的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶向高通量测序检测儿童肺炎支原体肺炎多重耐药基因突变结果

2 899 例肺炎支原体肺炎患儿样本中, 885 例 (30.53%) 检测出肺炎支原体耐药基因 23SrRNA 突变, 其中 A2063G 基因位点突变 884 例, A2064G 基因位点突变 1 例。

2.2 不同抗菌药物对耐药基因 23SrRNA 突变患儿的治疗疗效

885 例肺炎支原体耐药基因 23SrRNA 突变患儿中, 使用四环素类抗生素多西环素、喹诺酮类抗生素氧氟沙星治疗疗效优于大环内酯类抗生素阿奇霉素、克拉霉素, 多西环素治疗疗效优于氧氟沙星 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同抗菌药物对肺炎支原体耐药基因 23SrRNA 突变患儿的治疗疗效比较

抗菌药物	例数	用药后 48 h 退热患者数 [n(%)]	用药后平均发热时间 ($\bar{x} \pm s$, d)
阿奇霉素	159	64(40.3)	3.6 $\pm$ 1.3
克拉霉素	136	64(47.1)	3.2 $\pm$ 1.0 ^a
氧氟沙星	366	254(69.4) ^{a,b}	2.3 $\pm$ 0.9 ^{a,b}
多西环素	224	195(87.1) ^{a,b,c}	1.8 $\pm$ 0.6 ^{a,b,c}
χ^2 值		113.332	137.287
P 值		<0.001	<0.001

注: a 示与阿奇霉素组比较, $P < 0.05$; b 示与克拉霉素组比较, $P < 0.05$; c 示与氧氟沙星组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 不同年龄段患儿耐药基因 23SrRNA 的 A2063G 和 A2064G 基因位点突变率比较

2 899 例患儿中, 耐药基因 23SrRNA 的 A2063G 和 A2064G 基因位点突变率为 30.53% (885/2 899); 随年龄段递进, 耐药基因 23SrRNA 的 A2063G 和 A2064G 基因位点突变率呈现上升趋势。见表 2。

表 2 不同年龄段患儿耐药基因 23SrRNA 的 A2063G 和 A2064G 基因位点突变率比较

年龄段	例数	耐药突变 (例)	突变率 (%)
0~7 个月	58	6	10.34
>7~12 个月	45	9	20.00
>1~3 岁	487	83	17.04
>3 岁	2 309	787	34.08
χ^2 值			69.015
P 值			<0.001

2.4 肺炎支原体耐药基因 23SrRNA 位点突变分组情况与临床症状分析

耐药基因 23SrRNA 突变组与未突变组患儿在性别、BMI、D-D、LDH、铁蛋白以及 Ne% 方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患儿在年龄、肺外感染、肺实变、发热时间、住院时间以及 CRP 方面比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 儿童肺炎支原体肺炎多重耐药基因位点突变的多因素 logistic 回归分析

以患儿是否存在多重耐药基因 23SrRNA 位点突变为因变量 (未突变=0, 突变=1), 以上述单因素分析结果显示差异有统计学意义的指标作为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析, 行量化赋值, 性别男=0, 女=1; 无肺外感染=0, 肺外感染=1; 无肺实变=0, 肺实变=1。结果显示: 年龄增大、肺外感染、肺实变、发热时间延长、住院时间延长、CRP 水平增高是患儿多重耐药基因位点突变的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 3 突变组与未突变组肺炎支原体肺炎患儿临床特征比较

项目	未突变组 (n=2 014)	突变组 (n=885)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	5.8 $\pm$ 3.0	6.7 $\pm$ 2.6	7.564	<0.001
性别 [n(%)]				
男性	1 064(52.83)	479(54.12)	0.414	0.520
女性	950(47.17)	406(45.88)		
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.8 $\pm$ 2.4	21.7 $\pm$ 2.4	0.524	0.600
肺外感染 [n(%)]				
有	66(3.28)	79(8.93)	41.299	<0.001
无	1 948(96.72)	806(9.11)		
肺实变 [n(%)]				
有	387(19.22)	264(29.83)	39.785	<0.001
无	1 627(80.78)	621(70.17)		
发热时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	5.2 $\pm$ 1.4	6.7 $\pm$ 2.3	21.697	<0.001
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	5.3 $\pm$ 2.4	7.6 $\pm$ 3.4	21.003	<0.001
D-D ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	6.5 $\pm$ 1.3	6.6 $\pm$ 1.2	1.542	0.123
LDH ($\bar{x} \pm s$, U/L)	422 $\pm$ 89	429 $\pm$ 97	1.719	0.086
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	9.0 $\pm$ 1.7	9.1 $\pm$ 2.0	2.065	0.039
铁蛋白 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	66 $\pm$ 34	66 $\pm$ 22	0.270	0.787
Ne% ($\bar{x} \pm s$, %)	65 $\pm$ 4	65 $\pm$ 5	1.002	0.316

注：[BMI] 体重指数；[D-D] D-二聚体；[LDH] 乳酸脱氢酶；[CRP] C反应蛋白；[Ne%] 中性粒细胞百分比。

表 4 肺炎支原体肺炎患儿多重耐药基因 23SrRNA 位点突变的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	1.182	0.321	13.559	0.011	3.261	3.072~3.759
肺外感染	1.619	0.301	28.931	0.004	5.048	4.175~6.216
肺实变	1.399	0.316	19.600	0.009	4.051	3.273~5.432
发热时间	1.176	0.271	18.831	0.009	3.241	3.025~4.741
住院时间	1.197	0.255	22.035	0.008	3.310	3.230~3.985
CRP	1.179	0.354	11.092	0.015	3.251	2.074~4.142
常量	1.459	0.224	42.424	<0.001		

注：[CRP] C反应蛋白。

3 讨论

儿童肺炎支原体肺炎由支原体感染所致。支原体作为独特的病原体，无细胞壁，专攻寄生，损伤呼吸道黏膜，穿透防线至肺部，引发症状。感染不仅限于呼吸道，还扰乱免疫，释放毒素，影响全身健康，包括肺外系统如皮肤、大脑等^[8-9]。

近年来，靶向高通量测序技术的飞速进步极大地拓宽了对人类消化道及呼吸管腔内原核与真核微生物群落的探索能力，不仅实现了微生物种类的高效检测与鉴定，还进一步推动了微生物群落结构的量化分析^[10]。基于靶向高通量测序技术的创新应用，特别是在呼吸系统病原学诊断与鉴

别领域，该技术正日益拓展其应用范围，尤其是在儿童肺炎支原体肺炎及不明原因感染患儿中的应用，展现了其临床价值与潜力^[11]。

核糖体 50S 亚基中的 23SrRNA V 区域，作为大环内酯类抗菌素的关键结合靶标，其核苷酸序列的变异，如 A2063G 与 A2064G 等位点的突变，能够显著降低核糖体与大环内酯类抗菌药物的结合亲和力，进而促使肺炎支原体发展出对大环内酯类药物的耐药性^[12-13]。23SrRNA 基因主要在 V 结构域的 A2063G 位点检测到基因突变，少量人群在 A2064G 位发生突变。在肺炎支原体的耐药机制中，A2063G 位点的突变特异性地增强了其对 14 元环大环内酯类药物（如红霉素、克拉霉素、罗红霉素等）的高耐药性，而对 16 元环药物（如吉他霉素、

交沙霉素、罗他霉素等)则展现出较低水平的耐药性。相比之下, A2064G 位点的突变, 不仅导致 14 元环和 16 元环大环内酯类抗菌药物的高耐药状态, 还引发 15 元环药物(阿奇霉素)一定程度的耐药反应, 过度使用大环内酯类可能导致这些突变, 从而导致临床上难治性肺炎^[14]。肺炎支原体对大环内酯类抗菌药物耐药机制主要为 23SrRNA 基因 2063、2064 或 2617 位点等碱基突变, 其中 2063 或 2064 位点突变可导致高水平耐药, 目前在临床上, 可通过测定上述位点突变判断耐药与否, 但所检测的耐药状况与临床疗效并不完全一致。更为重要的是, 需要在治疗过程中通过症状体征是否改善来评估疗效。而对于检测出多重耐药基因位点突变的肺炎支原体肺炎患者, 需要延长大环内酯类抗菌药物使用时间或更换为四环素类或喹诺酮类抗菌药物^[15-16]。

鉴于肺炎支原体独特的生物学结构特性, 并结合儿童生长发育阶段的特殊生理需求, 大环内酯类抗生素在儿童肺炎支原体感染的治疗中占据重要地位, 被视为首选治疗方案。然而, 近年来的研究表明, 肺炎支原体对大环内酯类抗生素的耐药性呈现日益加剧的趋势, 对优化儿童肺炎支原体感染的治疗策略提出新的挑战^[17]。儿童因其年幼, 药物选择范围相对受限, 大环内酯类抗生素, 特别是阿奇霉素与罗红霉素, 成为治疗肺炎支原体感染的常见选择^[18]。我国儿童肺炎支原体耐药性的显著升高, 其背后与大环内酯类抗菌药物的过度使用、医生的处方偏好以及复杂的社会经济因素等存在紧密关联。值得注意的是, 无论是低剂量持续给药还是长期大量应用大环内酯类抗菌药物, 均可能导致儿童肺炎支原体 23SrRNA V 区基因突变频增, 药物靶点变异, 从而增加肺炎支原体耐药性^[19]。未来用药需警惕肺炎支原体对大环内酯类抗菌药物的耐药风险, 探索更合理有效的治疗策略^[20]。在本研究中, 观察到耐药基因 23SrRNA 突变组患儿在 CRP、住院时间、发热时间等方面显著高于未突变组, 且肺外感染、肺实变等临床表现更为常见, 这与肺炎支原体耐药基因突变紧密相关。进一步分析显示, 耐药基因 23SrRNA 的 A2063G 和 A2064G 基因位点突变的突变率随患儿年龄增长呈上升趋势。在 23SrRNA 基因突变的肺炎支原体肺炎患儿中, 使用大环内酯类抗生素的治疗疗效不如四环素类、喹诺酮类抗生素的治疗疗效。此耐药现象不仅影响治疗效果,

还易引发一系列不良后果, 如肺不张、塑性支气管炎、肺栓塞、肺坏死及神经系统和心血管系统等器官/系统受累等, 进而加重患儿病情。因此, 有研究建议将肺炎支原体 23SrRNA 基因的 A2063G 和/或 A2064G 突变位点检测纳入儿童肺炎支原体肺炎的诊断流程中, 作为重要的辅助诊断指标^[21-22]。

迄今为止, 临床实践中肺炎支原体对喹诺酮类抗生素的耐药性尚未有在病人体内自然发生的明确报道, 而关于四环素类抗生素的耐药案例极为罕见, 仅见一例报道, 涉及的喹诺酮类、四环素类耐药菌株多源于实验室条件下的诱导变异。然而, 鉴于这两类药物在临床上的持续应用, 未来存在出现耐药现象的风险。四环素类抗生素主要与 30S 核糖体的 16SrRNA 结合, 16SrRNA 结合位点突变, 导致四环素与之结合力下降, 从而引起耐药, 可能引发临床耐药风险^[23]。

综上所述, 年龄增大、CRP 升高、肺外感染、肺实变、发热时间增加、住院时间增加为影响患儿多重耐药基因位点突变的独立危险因素。临床上可通过靶向高通量测序检测肺炎支原体肺炎患儿体内病原体和多重耐药基因位点突变情况为患儿早期疾病诊断及防治其病原体耐药性提供信息依据, 从而促进临床合理用药。

作者贡献声明: 张未负责临床资料收集、数据分析与文章撰写; 汪洋负责实验设计与数据统计分析; 蔡丽君负责样本收集与送检。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Ojuawo O, Ojuawo A, Aladesanmi A, et al. Childhood pneumonia diagnostics: a narrative review[J]. Expert Rev Respir Med, 2022, 16(7): 775-785. PMID: 35815336. DOI: 10.1080/17476348.2022.2099842.
- [2] Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia [J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(3): 1129-1136. PMID: 38112800. PMCID: PMC10950989. DOI: 10.1007/s00431-023-05366-6.
- [3] Yadav KK, Awasthi S. Childhood pneumonia: what's unchanged, and what's new? [J]. Indian J Pediatr, 2023, 90(7): 693-699. PMID: 37204597. PMCID: PMC10196299. DOI: 10.1007/s12098-023-04628-3.
- [4] 徐怀彦, 尚莉丽. 小儿支原体肺炎诊疗研究进展[J]. 中医临床研究, 2021, 13(29): 146-148. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2021.29.044.
- [5] 黄蓉, 段小女, 芮勇宇. 多重耐药弗劳地枸橼酸杆菌的基因组

- 及耐药机制分析[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(7): 785-789. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.005.
- [6] Dekyi, Xiao Y, Wang X, et al. Predominance of A2063G mutant strains in the *Mycoplasma pneumoniae* epidemic in children: a clinical and epidemiological study in 2023 in Wuhan, China[J]. Int J Infect Dis, 2024, 145: 107074. PMID: 38734057. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107074.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南 (2023 年版) [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2023, 50(2): 79-85. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230217-00023.
- [8] Hu J, Ye Y, Chen X, et al. Insight into the pathogenic mechanism of *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Curr Microbiol, 2022, 80(1): 14. PMID: 36459213. PMCID: PMC9716528. DOI: 10.1007/s00284-022-03103-0.
- [9] Kumar S, Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: among the smallest bacterial pathogens with great clinical significance in children[J]. Indian J Med Microbiol, 2023, 46: 100480. PMID: 37741157. DOI: 10.1016/j.ijmm.2023.100480.
- [10] Liu Y, Zhang R, Yao B, et al. Metagenomics next-generation sequencing provides insights into the causative pathogens from critically ill patients with pneumonia and improves treatment strategies[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 12: 1094518. PMID: 36710980. PMCID: PMC9880068. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1094518.
- [11] Lin Q, Yao Y, Li X, et al. The application of nanopore targeted sequencing for pathogen diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid of patients with pneumonia: a prospective multicenter study [J]. Infect Dis (Lond), 2024, 56(2): 128-137. PMID: 37934028. DOI: 10.1080/23744235.2023.2276785.
- [12] Zhang Z, Dou H, Yuan Q, et al. Proteomic and phenotypic studies of *Mycoplasma pneumoniae* revealed macrolide-resistant mutation (A2063G) associated changes in protein composition and pathogenicity of type I strains[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(4): e0461322. PMID: 37378520. PMCID: PMC10434051. DOI: 10.1128/spectrum.04613-22.
- [13] Hong JH, Chun JK, Uh Y, et al. Two cases of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with A2063G mutation in the 23S rRNA gene in siblings[J]. Ann Lab Med, 2013, 33(1): 65-68. PMID: 23301225. PMCID: PMC3535199. DOI: 10.3343/alm.2013.33.1.65.
- [14] 吴甜. 云南地区肺炎支原体耐药基因的流行特征及其与基因型相关性研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2023.
- [15] Lin L, Zhang R, Zhang Z, et al. Clinical value of metagenomics next-generation sequencing in antibiotic resistance of a patient with severe refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a case report[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 4593-4597. PMID: 37465181. PMCID: PMC10351524. DOI: 10.2147/IDR.S419873.
- [16] Wang N, Xu X, Xiao L, et al. Novel mechanisms of macrolide resistance revealed by *in vitro* selection and genome analysis in *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1186017. PMID: 37284499. PMCID: PMC10240068. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1186017.
- [17] Kim K, Jung S, Kim M, et al. Global trends in the proportion of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(7): e2220949. PMID: 35816304. PMCID: PMC9274321. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20949.
- [18] Gong C, Huang F, Suo L, et al. Increase of respiratory illnesses among children in Beijing, China, during the autumn and winter of 2023[J]. Euro Surveill, 2024, 29(2): 2300704. PMID: 38214078. PMCID: PMC10785205. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.2.2300704.
- [19] Tong L, Huang S, Zheng C, et al. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management[J]. J Clin Med, 2022, 11(10): 2824. PMID: 35628949. PMCID: PMC9144103. DOI: 10.3390/jcm11102824.
- [20] Miyashita N. Atypical pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Respir Investig, 2022, 60(1): 56-67. PMID: 34750083. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.09.009.
- [21] 郭步庆, 庞新丰, 乔静, 等. RMPP 患儿外周血 IL-6、淋巴细胞亚群及 23SrRNA 基因突变位点 A2603G 或 (和) A2604G 检测意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(1): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.006.
- [22] Wang X, Li M, Luo M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* triggers pneumonia epidemic in autumn and winter in Beijing: a multicentre, population-based epidemiological study between 2015 and 2020[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 1508-1517. PMID: 35582916. PMCID: PMC9176688. DOI: 10.1080/22221751.2022.2078228.
- [23] Koenen MH, de Groot RCA, de Steenhuijsen Piters WAA, et al. *Mycoplasma pneumoniae* carriage in children with recurrent respiratory tract infections is associated with a less diverse and altered microbiota[J]. EBioMedicine, 2023, 98: 104868. PMID: 37950996. PMCID: PMC10679896. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104868.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)